

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-212303

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月11日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
C 0 8 B 37/08		C 0 8 B 37/08	Z
A 6 1 K 31/725	A B J	A 6 1 K 31/725	A B J
47/02		47/02	J
47/20		47/20	J

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平9-18338	(71) 出願人	000003296 電気化学工業株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目4番1号
(22) 出願日	平成9年(1997) 1月31日	(72) 発明者	大島 和宏 東京都町田市旭町3丁目5番1号 電気化学工業株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	岡本 彰夫 東京都町田市旭町3丁目5番1号 電気化学工業株式会社総合研究所内

(54) 【発明の名称】 ヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物

(57) 【要約】

【構成】 ヒアルロン酸ナトリウム水溶液にヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤を添加されてなることを特徴とするヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物。

【効果】 本発明を用いることにより、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液の安定化に著しい効果を奏する。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒアルロン酸ナトリウム水溶液にヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤を添加されてなることを特徴とするヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物。

【請求項2】 該ヨウ素含有の還元剤が金属ヨウ化合物類であり、該硫黄含有化合物がチオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群より選ばれた化合物である請求項1記載のヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物。

【請求項3】 該ヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤の添加量がヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対し、0.001重量部以上である請求項1又は2記載のヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はヒアルロン酸ナトリウム水溶液にヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤を添加されてなるヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒアルロン酸は、N-アセチルグルコサミン及びグルクロン酸単位のリポリマーであり、自然界に広く存在し、多くの哺乳類中に見出され、高保湿性、高粘弾性等の特性を有する。その特性を生かし、例えば、鶏冠から抽出させたヒアルロン酸が、変形性膝関節症の治療剤として使用され、また、ある種の微生物、例えば、ストレプトコッカス属等の微生物により発酵法で産出されたより高分子量のヒアルロン酸も、その医薬品として開発されつつある。また、ヒアルロン酸は、眼科手術時の補助剤など他の医薬用剤や化粧品としても広く使用されている。

【0003】ところで、ヒアルロン酸は、それ自体では不安定な物質であるため、そのナトリウム塩の形で製剤化して適用されているが、ヒアルロン酸ナトリウムさえも水溶液の状態においては安定性に欠けている。ヒアルロン酸ナトリウムの水溶液は、pHによってヒアルロン酸ナトリウムの安定性が左右されると同時に、フリーラジカルや金属など存在によってもヒアルロン酸ナトリウムの分子量低下が起こり、安定性に欠ける。その安定性欠如により高粘弾性などの特性が損なわれるため、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液の状態での保存方法が問題となっている。そこで、安定性に優れたつまりヒアルロン酸ナトリウムの分子量低下を抑制する、ヒアルロン酸ナトリウム溶液の安定化組成物が強く要望されていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、このような状況のもとでヒアルロン酸ナトリウム水溶液中のヒアルロン酸ナトリウムの分子量低下を抑制し、この水溶液の安定化につき鋭意研究を進めた結果、ヒアルロン酸

2

ナトリウム水溶液にヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤を添加することによってヒアルロン酸ナトリウムの分子量低下が抑制され、より安定性が増すことを見出して本発明を完成させたものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液にヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤を添加されてなることを特徴とするヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物である。

【0006】本発明の好ましい実施態様としては、

(1) 該ヨウ素含有の還元剤が金属ヨウ化合物類であり、該硫黄含有化合物がチオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群より選ばれた化合物であるヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物。

(2) 該ヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤の添加量がヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対し、0.001重量部以上であるヒアルロン酸ナトリウム水溶液用安定化組成物。が挙げられる。

【0007】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液に対し、ヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤をヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対して0.001重量部以上、好ましくはヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対して0.001～1重量部の量で配合して添加することにより、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液の安定性を高めるものである。

【0008】本発明に用いられるヒアルロン酸ナトリウムは、その由来は限定されるものではなく、鶏冠由来及び微生物由来のいずれも用いることができる。本発明において、ヒアルロン酸ナトリウムとしては、その分子量は特定されない。

【0009】本発明で使用するヨウ素含有の還元剤とは、具体的にはヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カルシウム、ヨウ化セシウム、ヨウ化バリウム、ヨウ化マグネシウム、及びヨウ化リチウム等の金属ヨウ化合物類等であり、硫黄含有の還元剤とは、具体的にはチオ硫酸カリウム、及びチオ硫酸ナトリウム等のチオ硫酸金属塩類、チオシアン酸カリウム、及びチオシアン酸ナトリウム等のチオシアン酸金属塩類、チオ尿素、チオセミカルバジド、チオペンタール等のチオケトン類、レーメチオニン等のスルフィド類等が挙げられる。

【0010】

【実施例】以下実施例により本発明を更に詳しく説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。

【0011】実施例1

ヒアルロン酸ナトリウム水溶液の調整（A液とする。）

3

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約180万）を2mMリン酸バッファーかつ0.9%塩化ナトリウム水溶液に1重量%溶解した。

【0012】添加物溶液の調整（B液とする。）

添加物としてヨウ化カリウムを2mMリン酸バッファーかつ0.9%塩化ナトリウム水溶液に0.9重量%溶解させた。

【0013】試験方法

A液2.7mlに対し、B液を0.3ml添加した。最終的にヒアルロン酸ナトリウムの濃度0.9重量%、ヨウ化カリウムの濃度が0.09重量%になるように調整した。つまり、ヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対し、ヨウ化カリウム0.1重量部になるように調整した。この溶液を60℃で保存し、2週間後の極限粘度を測定し、その結果からLaurentの式により平均分子量を求め、平均分子量の変化率を求めた。

【0014】実施例2

実施例1のB液における添加物としてヨウ化ナトリウムを用いた以外は実施例1と同様の試験を行った。

【0015】実施例3

実施例1のB液における添加物としてチオ硫酸ナトリウムを用いた以外は実施例1と同様の試験を行った。

【0016】実施例4

実施例1のB液における添加物としてL-メチオニンを用いた以外は実施例1と同様の試験を行った。

【0017】実施例5

実施例1のB液における添加物としてチオシアン酸カリウムを用いた以外は、実施例1と同様の試験を行った。

【0018】実施例6

実施例1のB液における添加物としてチオ尿素を用いた以外は、実施例1と同様の試験を行った。

【0019】実施例7

添加物としてヨウ化カリウムを2mMリン酸バッファーかつ0.9%塩化ナトリウム水溶液に0.09重量%溶解させた（C液とする。）。実施例1におけるB液の代わりにC液を0.3mlをA液2.7mlに添加した。最終的にヒアルロン酸ナトリウムの濃度0.9重量%、ヨウ化カリウムの濃度が0.009重量%になるように

4

調整した。つまり、ヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対し、ヨウ化カリウム0.01重量部になるように調整した。この溶液を実施例1と同様に60℃で保存し、2週間後の平均分子量の変化率を求めた。

【0020】実施例8

実施例7のC液における添加物としてL-メチオニンを用いた以外は実施例7と同様の試験を行った。

【0021】実施例9

添加物としてヨウ化ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムの2種を2mMリン酸バッファーかつ0.9%塩化ナトリウム水溶液にそれぞれ0.45重量%溶解させた（D液とする。）。実施例1におけるB液の代わりにD液を添加し、実施例1と同様に60℃で保存し、2週間後の平均分子量の変化率を求めた。

【0022】実施例10

添加物としてヨウ化カリウム、L-メチオニンの2種を2mMリン酸バッファーかつ0.9%塩化ナトリウム水溶液にそれぞれ0.0045重量%溶解させた（E液とする。）。実施例1におけるB液の代わりにE液0.3mlをA液2.7mlに添加した。最終的にヒアルロン酸ナトリウムの濃度0.9重量%、ヨウ化カリウム、L-メチオニンそれぞれの濃度が0.00045重量%、すなわち全添加物濃度が0.0009重量%になるように調整した。つまり、ヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対し、全添加物0.001重量部になるように調整した。この溶液を実施例1と同様に60℃で保存し、2週間後の平均分子量の変化率を求めた。

【0023】比較例1

実施例の比較として添加物を添加していない実施例1のA液のみを60℃で保存し、実施例1と同時に試験を開始し、同様に2週間後の平均分子量の変化率を求めた。

【0024】比較例2～10

比較例1と同様に実施例2～10のそれぞれ比較として試験を行った。

【0025】実施例1～10及び比較例1～10の結果を表1に示す。

【0026】

【表1】

5

6

平均分子量の変化率  
(分子量約180万の検体を60℃、2週間後)

	平均分子量の変化率		平均分子量の変化率
実施例1	81%	比較例1	68%
実施例2	73%	比較例2	65%
実施例3	76%	比較例3	59%
実施例4	74%	比較例4	63%
実施例5	79%	比較例5	69%
実施例6	76%	比較例6	67%
実施例7	73%	比較例5	65%
実施例8	75%	比較例6	63%
実施例9	83%	比較例7	66%
実施例10	76%	比較例10	69%

【0027】

【発明の効果】 以上のように、本発明におけるヒアルロン酸水溶液用安定化組成物は、ヒアルロン酸水溶液にヨウ素含有の還元剤及び／又は硫黄含有の還元剤が添加されることによって、著しく安定性の向上が認められた。

従って、本発明により、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液を取り扱う際に、著しい利点をもたらす、変形性膝関節症の治療薬などの医薬品や化粧品などの長期保存安定性を増すことができる。